

Aus dem Kinderspital Basel (Vorsteher Prof. A. Hottinger)
Arbeit unter der Leitung von Dr. H. Berger

Effekt der Eisenzufuhr auf die Trimenon-Anämie der Frühgeburten und voll ausgetragenen Säuglinge

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
John COHN
New York (USA)

1950



Basel 1959

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Professor *Hottinger*

Tag der Promotion: 5. Dezember 1958

Einleitung

Die Tatsache, daß bei jungen Säuglingen im ersten Lebenshalbjahr, besonders bei Frühgeborenen, eine physiologische Anämie entsteht, ist längst bekannt. Zur Klärung der Ätiologie dieser Anämieform wurden bereits zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, die zum Teil auch das therapeutische Problem betreffen. Als eine der Entstehungsmöglichkeiten wird das Vorliegen eines Eisenmangels diskutiert. Ebenso wurde Eisen als Prophylaxe bei der Trimenon-Anämie versucht.

In der vorliegenden Arbeit wird der Effekt einer Eisenprophylaxe bei Frühgeborenen und bei reifen Säuglingen der ersten sechs Lebensmonate geprüft. Dabei wurde das Eisenpräparat direkt der Milchnahrung zugesetzt.

Die Untersuchungen wurden bei Säuglingen, die im Basler Kinderspital hospitalisiert waren, durchgeführt. Es wurden verschiedene Gruppen gebildet und die Resultate in diesen einzelnen Gruppen ausgewertet. Bei einigen Säuglingen erfolgte nach Spitalentlassung eine ambulante Nachkontrolle.

Eisenstoffwechsel

Bevor wir auf unsere eigenen Untersuchungen eingehen, soll zuerst das bisher Bekannte über den Eisenstoffwechsel und die Eisenresorption im Darm kurz zusammengefaßt werden.

Der reife, am Termin geborene Säugling kommt mit ungefähr 100 mg/kg Körpergewicht Eisen zur Welt. Das ist um 30% mehr als der Eisengehalt des erwachsenen Organismus (70 mg/kg Körpergewicht). Das bei der physiologischen Hämolyse der Neugeborenenperiode freiwerdende Eisen steht wahrscheinlich größtenteils dem Organismus zur weiteren Verfügung.

Mit der Nahrung zugeführtes Eisen wird beim jungen Säugling in folgender Weise verwertet: Das Eisen der Nahrung wird im Magen durch Einwirkung des sauren Magensaftes abgespalten und in eine zweiwertige Form (Fe^{++}) übergeführt. Im Dünndarm wird das Ferro-Eisen zum dreiwertigen (FeOH_3) Eisen oxydiert. Als solches verbindet es sich mit einem Eiweiß, dem Apoferritin, welches in der Dünndarmschleimhaut vorhanden ist, zum sogenannten Ferritin. Das Eiseneiweiß-Molekül Ferritin enthält 23% Eisen und hat ein Molekulargewicht von 460 000 (*Best und Tayler*). Ist das gesamte im Dünndarm zur Verfügung stehende Apoferritin mit Eisen gesättigt, dann hört die Resorption von Eisen auf. Das Ferritin wiederum steht in einem Stoffwechselgleichgewicht mit dem Eisen des Plasmas. Sinkt die Eisenkonzentration des Plasmas, so gibt das Ferritin Eisen (Fe^{+++}) an das Plasma ab, und zwar an die Beta-Serumglobulin-Fraktion. Nun steht wieder neues Apoferritin zur Verfügung, welches seinerseits wiederum für die Eisenresorption aus dem Darm bereit ist.

In der Form des Ferritins erreicht das Eisen nicht nur das Plasma, sondern auch die Gewebe, hauptsächlich das Reticuloendothelial-System des Knochenmarks, der Leber und der Milz, und kann dort gespeichert werden.

Der gesamte Eisenstoffwechsel steht dauernd in einem doppelten Gleichgewicht, einmal in einem Gleichgewicht des Eisengehaltes der Darmschleimhaut zu dem des Plasmas, anderseits im Verhältnis Eisengehalt des Plasmas zum Eisengehalt des Gewebes (einschließlich Eisendepots).

Der Übergang des Eisens von den Eisendepots in Hämoglobin ist bis heute noch nicht vollständig geklärt, aber sehr wahrscheinlich erfolgt dieser in der Form von reduziertem zweiwertigem Eisen.

Wird Eisen in sehr großen Quantitäten zugeführt, dann wird nur soviel Eisen resorbiert, als vom Organismus gerade benötigt wird. Aber selbst bei Bestehen eines großen Eisenmangels im Organismus kann auf einmal nur eine relativ kleine Menge von dem zugeführten Eisen resorbiert und ins Blut übergeführt werden. *Hahn* hat ausgerechnet, daß bei einer normalen therapeutischen Dosis von täglich 325 mg Ferro-Eisen nur 16 mg Eisen resorbiert wird, welches wiederum nur 5 g Hämoglobin bilden könnte. Diese Tatsache zeigt nur, daß bei einer Total-Hämoglobinmenge von ca. 800 g bei nicht anämischen Erwachsenen eine langdauernde Eisentherapie, nämlich mindestens während 60 Tagen, durchgeführt werden muß, wenn der Körper z. B. 300 g Hämoglobin synthetisieren soll.

Die Eisenresorption wird gefördert durch die Substanzen Chlorophyll, Vitamin C, Calcium und Gallensäuren und gehemmt durch Alkali, Phytate, Phosphate und HCl-Mangel des Magensaftes. Schwere Infektionskrankheiten können den Eisenstoffwechsel stark beeinträchtigen. Die eben genannten Faktoren könnten sich auch während einer Eisentherapie auswirken.

Die Eisenausscheidung ist sehr klein. Nur wenn ein Überangebot an Eisen besteht, wird es vermehrt im Stuhl gefunden. Man nimmt an, daß «Körpereisen» normalerweise durch die Galle in den Darm ausgeschieden wird.

Eisenversorgung des Fetus und Blutbildung beim Fetus

Für die Blutbildung des Fetus sind zahlreiche extramedulläre Blutbildungsherde charakteristisch, z. B. im interstitiellen Bindegewebe, in der Subcutis, im Mesenterium, in den endokrinen Organen, in den Nieren, in den Lymphknoten und speziell in Leber und Milz.

Das Knochenmark ist schon vom dritten Embryonalmonat an als ein hämatopoetisches Organ anzusehen. Wenn das Kind zur Welt kommt, ist der Markraum des ganzen Skelettsystems fähig, Blut zu bilden. Die Umwandlung vom aktiven roten Knochenmark zum inaktiven gelben Knochenmark beginnt erst im vierten oder fünften Lebensjahr und erreicht während der Pubertät die Verhältnisse eines Erwachsenen. Den Frühgeburten steht für die Blutbildung ein relativ «unreifes» Knochenmark zur Verfügung. Dieses wird infolge des rascheren Wachstums und der relativ rascheren Zunahme der Blutmenge überdies noch zusätzlich beansprucht.

Eine optimale Eisenversorgung des Fetus ist nur gewährleistet, wenn die Mutter während der Schwangerschaft selbst über genügende Eisenvorräte verfügt. Ist dies nicht der Fall, so wird sich der Eisenmangel der Mutter auch beim Fetus hinsichtlich Blutbildung bzw. Anlage der Eisenvorräte bis zu einem gewissen Grade auswirken.

Für eine optimale Blut- und Eisenversorgung des Neugeborenen scheint auch der Zeitpunkt der Nabelschnurunterbindung von Bedeutung. *R. L. Jackson* hat gefunden, daß auch bei einem vollausgetragenen Kind, wenn die Nabelschnur abgebunden wird, bevor die letzte Pulsation abgewartet wird, dem Neugeborenen ungefähr 100 ccm Blut verloren gehen. Dies wiederum entspricht 45 mg Eisen, einer Eisenmenge, die das Kind in den ersten sechs Lebensmonaten mit der Nahrung erhält.

Schließlich kann der Eisenvorrat beim Neugeborenen noch durch Blutungskrankheiten in der Neugeborenenperiode empfindlich angegriffen werden, wie bei *Melaena neonatorum*, traumatischen Blutungen u. a.

Die Erythrozytenverhältnisse beim Neugeborenen und jungen Säugling und die «physiologische Anämie» im ersten Lebenshalbjahr

Eine neuere Arbeit von *Gilardi* und *Miescher* hat gezeigt, daß die Lebensdauer von Erythrozyten bei Neugeborenen und besonders Frühgeburten kürzer ist als die Lebensdauer der Erythrozyten bei Erwachsenen. Die beiden Autoren haben die Erythrozyten mit radioaktivem Cr^{51} markiert und die Halbwertszeit (in Tagen) bestimmt, wobei sich ergeben hat, daß bei Erwachsenen der Mittelwert bei 30 Tagen liegt, bei reifen Neugeborenen (mit Körpergewicht über 2500 g) bei 24 Tagen und bei Frühgeburten (Körpergewicht unter 2500 g) bei 16 Tagen.

Weiterhin haben diese Autoren beobachten können, daß markierte Erwachsenen-Erythrozyten, die man in den Kreislauf eines Neugeborenen bringt, dort normal lang zirkulieren, während die Erythrozyten von Neugeborenen im Kreislauf älterer Kinder ihre kürzere Lebensdauer beibehalten. Aus dieser Tatsache haben die Autoren gefolgert, daß die verkürzte Lebenszeit der Neugeborenen-Erythrozyten korpuskulär bedingt sein müsse. Nach dem dritten Lebensmonat läßt sich kein wesentlicher Unterschied feststellen zwischen Lebensdauer der Erythrozyten von Kindern und Erwachsenen.

Die beiden Autoren diskutierten auch die Frage, ob die festgestellte verkürzte Erythrozyten-Lebensdauer im ersten Trimenon vom Bestand des Hb (F) abhängig sein könnte. Es würde dabei der Abbau des fetalen Hämoglobins rascher erfolgen als der Ersatz desselben durch Erwachsenen-Hb, was schließlich zur Trimenon-Anämie führen würde. Bei diesem Sachverhalt müßte jede therapeutische Maßnahme schließlich auf eine Beschleunigung der Hb (A)-Bildung abzielen. Da wir eine ätiotrope Therapie in diesem spezifischen Sinne bis heute nicht kennen, bleibt vorläufig die Bluttransfusion als einzige wirklich wirksame Maßnahme übrig.

Immerhin behält die althergebrachte Eisentherapie insofern ihre Berechtigung, als durch eine bestehende latente oder manifeste Sideropenie die Neubildung von Hb (A) verzögert sein würde. Diese Eisenmedikation behält so nur den Charakter einer Bereitstellungstherapie.

Unmittelbar nach der Geburt ist das Blut des Kindes sehr hämoglobinreich (um 130%) und die Zahl der Erythrozyten beträgt meist mehr als 5 000 000 mm^3 . Dazu kommt, daß auch das einzelne rote Blutkörperchen mehr Hämoglobin als später enthält, was in den meisten Fällen einen Färbeindex über 1,0 verursacht. Diese hohen Werte sind darauf zurückzuführen, daß intrauterin für den Fetus eine relative Hypoxämie besteht, die er durch eine Bildung von Erythrozyten kompensiert. Nach dem ersten Atemzug verschwindet diese Hypoxämie, und damit fällt auch der Reiz für diese gesteigerte Blutbildung fort, was u. a. im starken Absinken der sogenannten «Retikulozyten» des peripheren Blutes vom dritten Lebenstag an zum Ausdruck kommt. Gleichzeitig setzt auch eine Hämolyse der überflüssigen Erythrozyten ein, was eine vermehrte Bilirubinbildung zur Folge hat. Deshalb kommt es bei etwa 50% aller Neugeborenen in dieser Zeit zu einem Ikterus, dem sogenannten «physiologischen Ikterus des Neugeborenen». Für seine Entstehung sind zwei Hauptfaktoren verantwortlich. Einmal besteht infolge der erwähnten verstärkten Hämolyse, die als Ausdruck einer Anpassung des Organismus an die neue Sauerstoffspannung der Atemluft angesehen wird, eine Hyperbilirubinämie. Zum anderen kann dieser erhöhte Bilirubinanstieg von der Leber der betroffenen Neugeborenen nicht in allen Fällen ausreichend bewältigt werden, d. h. die Ausscheidungsfunktion der Leber ist zu diesem Zeitpunkt offenbar noch ungenügend. Erst mit Besserung derselben bei gleichzeitiger Verminderung des Hämoglobinabbaues in den folgenden Lebenstagen klingt der Ikterus wieder ab, und die Verhältnisse normalisieren sich. Die Tatsache, daß gerade Frühgeburten häufiger einen «physiologischen Ikterus» bekommen, kann ebenfalls darauf zurückgeführt werden.

Beim jungen, schnell wachsenden Kind ist die Bereitschaft für die Entstehung einer Anämie wesentlich größer als beim älteren Kind oder Erwachsenen. Die sogenannte physiologische Anämie ist darauf zurückzuführen, daß die Beanspruchung der Erythro-

poese infolge des raschen Wachstums beim Kleinkind sehr groß ist. Es muß daher unter Umständen auf seine embryonalen Blutbildungsstätten, wie Milz und Leber zurückgreifen, da es noch kein gelbes inaktives Knochenmark besitzt, welches beim größeren Kind und beim Erwachsenen als Blutbildungsreserve funktioniert.

Die Bereitschaft des Säuglings und Kleinkindes für das Entstehen einer Anämie

Die Bereitschaft des Säuglings und Kleinkindes zur Anämie ist viel größer als diejenige von Kindern im Schulalter und später. Die drei Hauptursachen sind die mangelnden Reserveräume der Blutbildung, häufige Infektionen und mangelhafte Ernährung.

Wie schon früher erwähnt, hat der Neugeborene oder junge Säugling noch kein inaktives gelbes Knochenmark, auf welches er im Bedarfsfall zurückgreifen kann. Einem gesteigerten Blutbildungsreiz kann deshalb der Säugling im Gegensatz zum älteren Kind und Erwachsenen nicht nachkommen.

Die Infektanämie kommt beim Säugling relativ häufig vor. Schon banale Erkrankungen, wie eine leichte Grippe, können anämiesierend wirken. Bei chronischen Erkrankungen, Tuberkulose, Lues congenita u. a. ist die Gefahr für eine Anämie noch größer. Beim Infekt entstehen die Anämien durch eine infektiös-toxische Hemmung der Hämoglobinsynthese (*Salomonsen*) und durch gesteigertes Abströmen von Eisen ins Retikuloendothel, wo es gebunden wird und somit für die Hb-Synthese in ungenügenden Mengen zur Verfügung steht. Nach Abheilen des Infektes normalisiert sich der Serum-Eisengehalt wieder.

Die Therapie der Infektanämien ist daher immer die Bekämpfung der Infektionskrankheit, und sobald diese behandelt ist, kann auch die Anämie wieder ausheilen. Bei sehr starken Infektanämien kann man auch eine zusätzliche Eisentherapie durchführen. *Jasinski* konnte zeigen, daß in solchen Fällen das Eisen nicht nur sehr gut resorbiert wurde, sondern mit einer raschen Besserung des Allgemeinbefindens der Patienten auch die Anämie abheilte. Gelegentlich helfen jedoch nur Bluttransfusionen.

Die Fehlernährung als Ätiologie für die Entstehung einer Anämie ist ebenfalls nicht selten. Um einige Beispiele zu erwähnen: Bei Fällen mit ausgesprochener Protein-Mangelernährung (Mehlnährschaden, Kwashiorkor) kommt es ebenfalls zur Ausbildung einer Anämie, die von den meisten Autoren direkt auf den bestehenden Eiweißmangel (bzw. Mangel an essentiellen Aminosäuren, u. a. Tryptophan) zurückgeführt wird. Tatsächlich läßt sich diese Anämie durch eine ausreichende Zufuhr von qualitativ vollwertigen Proteinen beheben.

Es ist auch die Frage diskutiert worden, ob das rasche Entstehen einer Anämie bei Frühgeburten nicht auf einen relativen Eiweißmangel zurückgeführt werden kann. Hier hat es sich jedoch gezeigt, daß selbst die ausreichende Zufuhr von Proteinhydrolysaten (die noch auf die ungenügende tryptische Verdauungsleistung dieser unreifen Kinder Rücksicht nimmt) nicht imstande ist, die bekannte Frühgeburten-Anämie zu beheben oder ihre Entstehung zu verhindern. Ein Eiweißmangel allein dürfte hier ätiologisch nicht schuld sein.

Bei Säuglingen, die ausschließlich zu lange mit Frauenmilch ernährt werden, kann das Bild einer Anämie entstehen, die gewisse Ähnlichkeiten mit der perniziösen Anämie des Erwachsenen hat. Diese Säuglinge zeigen neben einem megaloblastärem Knochenmark auch Megaloblasten im peripheren Blut, ferner Glossitis und Hypochlorhydrie und selbst Zeichen der funikulären Myelose. Dieses Krankheitsbild, das von *Gerbasi* beschrieben wurde, kann mit gleichzeitiger Verabreichung von Leberpräparaten, Folsäure und Vitamin B12 rasch behoben werden. Auch die Ziegenmilchanämie, die eine makrozytäre Anämie darstellt, wird durch Folsäurezufuhr ebenfalls günstig beeinflusst, auch dann, wenn mit Ziegenmilch weiter ernährt wird (*Freudenberg*). Hier scheint ein Folsäuremangel die direkte Ursache der Anämie zu sein.

Beim Vitamin-C-Mangel (Skorbut) kommt es neben den bekannten klassischen

Symptomen auch zu einer Anämie durch fibröse Umwandlung des Knochenmarkes bei gleichzeitiger Hemmung der Osteoblasten- und Osteoklastentätigkeit. Diese Anämie läßt sich mit Vitamin C, Folsäure und vollwertiger Ernährung behandeln.

Die praktisch wichtigste Mangel-Anämie beim Säugling und Kleinkind ist jedoch die Eisenmangel-Anämie. Wie bereits ausgeführt, befindet sich der Säugling stoffwechselmäßig ständig in einem mehr oder weniger stark ausgeprägten latenten Eisenmangel. Dazu kommt gewöhnlich noch eine ungenügende exogene Eisenzufuhr infolge des niedrigen Eisengehaltes der Milch. Die Frauenmilch enthält durchschnittlich 0,025 mg, die Kuhmilch 0,018 mg zweiwertiges Eisen pro 100 ccm. Bei einem Eisenbedarf des Säuglings von ungefähr 0,47 mg pro Kilo pro Tag wird dieser im besten Falle nur bei Frauenmilchernährung gedeckt. Diese Tatsache hat auch die Vermutung nahegelegt, daß die Entstehung der physiologischen Anämie vielleicht auf diese Weise zu erklären wäre.

Für unsere Arbeit haben wir diese Möglichkeit als Arbeitshypothese verwendet. Wir wollten sehen, ob durch eine Deckung dieses Eisenbedarfes durch zusätzliche Eisengaben dem Auftreten einer physiologischen Anämie vorgebeugt werden könne.

Andere Faktoren, die das Entstehen einer Anämie begünstigen, konnten bei den von uns untersuchten Kindern ausgeschaltet werden, da die Beobachtungen Säuglinge und Frühgeburten an der Klinik betreffen, bei welchen Ernährung und Infektschutz optimal gewährleistet waren.

Eine ähnliche Untersuchung bei älteren Säuglingen, Kleinkindern und Schulkindern wurde bei *H. Heimendinger* und *E. Undritz* durchgeführt. Diese konnten zeigen, daß es sich bei den tiefen Hämoglobinwerten des Kleinkindes nicht, wie man meistens annimmt, um einen «physiologischen» Zustand handelt, sondern daß diese bereits Ausdruck eines Eisenmangels sind. Die beiden Autoren haben 141 Kinder (von 17 Tagen bis 15 Jahren) aus einem Kinderheim zwei Monate lang mit 2 mg/kg pro Tag Eisen behandelt, wobei sie in der Regel feststellten, daß das Hämoglobin auf normale Werte (85–100 % Sahli-Einheiten) anstieg. Ferner wurde festgestellt, daß bei Kindern mit bereits normalen Hämoglobinwerten eine Steigerung derselben nicht mehr möglich war. Außerdem konnten diese Autoren zeigen, daß interkurrente Infektionen oder allergische Zustände eine vollständige Normalisierung der Hämoglobinwerte und Erythrozytenzahl verhinderten.

In einem anderen Kinderheim wurden 107 Kinder aller Altersstufen vor und nach einer Therapie mit zweiwertigem Eisen untersucht. Auch diese Untersuchung ergab, daß bei einer konsequent durchgeführten Eisenbehandlung tiefe Hämoglobinwerte auf normale Werte von 85 % – 100 % Sahli-Einheiten gebracht werden können. Im gesamten Beobachtungsgut der beiden Autoren waren aber nur 31 Säuglinge der 248 untersuchten Kinder unter 6 Monaten alt.

Ferner konnte *R. L. Jackson* zeigen, daß Säuglinge, die ausschließlich mit Kuhmilch ernährt wurden und nur wenig Beikost bekamen, eine deutlich höhere Anfälligkeit für das Entstehen einer hypochromen Anämie zeigten. Der Autor sagt weiter, daß bei denjenigen Säuglingen, die als einzige Eisenquelle auf die Milchernährung angewiesen waren, die Anämie erst im 6.–12. Lebensmonat auftritt, weil die fetalen Eisenreserven gewöhnlich bis zum 6. Lebensmonat ausreichen. *Jackson* empfiehlt daher eisenhaltige Nahrungsmittel, wie Eigelb und grünes Gemüse schon vom dritten Monat an und gibt dazu 5 mg zweiwertiges Eisen pro Tag. Eine Eisentherapie vor dem dritten Lebensmonat hätte nach seiner Ansicht keinen Zweck, da bis zu diesem Zeitpunkt die fetal angelegten Eisenreserven sogar selbst beim frühgeborenen Säugling ausreichen.

Unsere Untersuchungen an Frühgeburten und Neugeborenen mit und ohne zusätzliche Eisenzufuhr

Für unsere Untersuchungen haben wir die Säuglinge in zwei Hauptgruppen unterteilt: *Frühgeburten* und *vollausgetragene Säuglinge*.

Alle untersuchten Säuglinge waren weniger als 6 Monate alt und mindestens während

sechs Wochen im Kinderspital. Ferner haben wir diese Hauptgruppen je nach Art der Ernährung dieser Kinder noch weiter unterteilt. Dazu ist noch zu erwähnen, daß fast alle untersuchten Säuglinge in den ersten zwei bis drei Wochen ihres Spitalaufenthaltes zunächst mit Frauenmilch ernährt worden waren. Wir wollten zunächst einmal sehen, ob Beziehungen zwischen den verschiedenen verabreichten Nahrungen und dem Grade einer in dieser Untersuchungsperiode sich entwickelnden Anämie besteht. Der Eisengehalt der dabei verwendeten Nahrungen war unterschiedlich (Tab. I). Schließlich haben wir in einer weiteren Untergruppe bei Verwendung derselben Nahrungstypen, aber unabhängig vom aktuellen Eisengehalt dieser Nahrung die Auswirkung einer zusätzlichen Eisenmedikation (nämlich Ferronicum in Pulverform, 20 mg/kg Ferrum gluconicum KG/die) auf das rote Blutbild dieser Kinder geprüft.

TABELLE I

Milchart	Fe mg	Eiweiß gm	Fett gm	Milchzucker gm	Kalorien
Frauenmilch	0,025	1,10	3,80	7,30	67,80
Humana	0,083	1,50	3,30	7,20	76-100
Eledon (10%)	0,019	3,08	1,40	4,00	42,0
Milchsäure	0,018	3,50	3,5	4,8	93,0
— Vollmilch					

angegebene Werte pro 100 cm³

Resultate: Abbildung 1 zeigt die Hb-Werte von vier Gruppen vollausgetragener Säuglinge ernährt mit 1. 10% Eledon plus 2% Galactina Reisschleim plus 5-6% Nutromalt (21 Kinder); 2. Milchsäurevollmilch plus 5% Nutromalt und 2% Maizena (14 Kinder); 3. Humana-Milch (31 Kinder); 4. 18 Kinder, die eine dieser erwähnten Milcharten bekamen, bei gleichzeitiger zusätzlicher Verabreichung von Eisen (Ferronicum). Die Mittelwerte des Hämoglobingehaltes der einzelnen Gruppen wurden pro Woche errechnet und auf der Kurve 1 eingetragen. Nahrungszusätze, wie Gemüse, Obst und Vitamine, wurden dabei nicht berücksichtigt, da in dieser Hinsicht in allen Gruppen gleich vorgegangen worden war.

Nach der zehnten Woche konnten im Spital selbst nur noch Einzelfälle kontrolliert werden, die meisten Kinder wurden poliklinisch nachuntersucht.

Wie die vier Kurven der Abbildung 1 zeigen, besteht hinsichtlich des Hämoglobingehaltes in diesen Untergruppen kein signifikanter Unterschied.

Abbildung 2 zeigt die Erythrozytenzahl derselben vier Gruppen, d. h. 17 Säuglinge, die mit 10% Eledon, 33 Säuglinge, die mit Humana-Milch, 13 Säuglinge, die mit Milchsäurevollmilch ernährt worden sind. 18 Säuglinge hatten verschiedene Milcharten erhalten mit Zusatz von 20 mg Ferronicumpulver/kg KG/die.

Die Erythrozytenwerte verhalten sich unabhängig von der jeweils verabreichten Nahrung in allen vier Gruppen gleich. Lediglich in der Eledongruppe scheint der Tiefpunkt der Erythrozytenzahl mit rund drei Millionen etwas später und tiefer, nämlich erst in der neunten Woche aufzutreten, gegenüber den anderen Gruppen mit etwa 3,5 Millionen als tiefstem Wert in der siebenten Woche.

Dieser Unterschied scheint uns jedoch statistisch nicht beweisbar zu sein, und außerdem kann man aus der Kurve ablesen, daß Fe-Zusatz zur Normalkost dieser Säuglinge

eine allzu tiefe Abgabe der Erythrozytenzahlen etwas bremst. Jedoch ist auch diese Interpretation der Kurve statistisch nicht ganz einwandfrei.

Die gleichen Untersuchungen wurden auch bei der Gruppe der Frühgeburten durchgeführt. Abbildung 3 zeigt die Kurven der mittleren Hämoglobinwerte von Frühgeburten, die a) ausschließlich mit Frauenmilch (24 Kinder), b) mit Humana-Milch (38 Kinder) und c) mit 10% Eledon (42 Kinder) ernährt worden waren.

Auch diese Kurven verlaufen wieder gleichsinnig.

Abbildung 4 zeigt den Kurvenverlauf für die Erythrozytenzahl dieser Frühgeburten in den ersten Lebensmonaten. Auch hier werden nennenswerte Unterschiede der einzelnen Untergruppen zueinander vermißt. Jedoch wurde bei den Frühgeburten auf die Untergruppe mit Ferronicumzusatz verzichtet, da entsprechende negative Untersuchungen vorliegen (*Jackson*).

Abbildung 5 und 6 zeigen die Kurve für den Farbeindex der verschiedenen Ernährungsgruppen bei vollausgetragenen Säuglingen bzw. bei Frühgeburten, obwohl auch hier praktisch keine Unterschiede zu verzeichnen sind, ist es immerhin interessant zu beobachten, daß der Farbeindex in allen Fällen über 1,0 liegt.

Diskussion

Unsere Untersuchungen sollten zeigen, inwiefern eine Eisentherapie bei Säuglingen und Frühgeburten im ersten Lebenshalbjahr die sogenannte «*Trimenonanämie*» verhüten könne. Theoretische Überlegungen zeigen, daß der Säugling in diesem Lebensabschnitt, ganz besonders Zwillings- und Frühgeburten, ein Eisendefizit aufweist. Bekannt ist, daß dieser Eisenmangel sich besonders um den sechsten Lebensmonat und im zweiten Lebenshalbjahr als hypochrome Anämie feststellen läßt, wenn dem Säugling kein Eisen zusätzlich verabreicht wird.

Wir haben 104 Frühgeburten und 81 vollausgetragene Säuglinge mit verschiedenen Milcharten ernährt, deren Eisengehalt verschieden war. Bei diesen Kindern wurden im ersten Lebenshalbjahr laufend das Total-Hämoglobin, die Zahl der Erythrozyten und der Farbeindex bestimmt und die Mittelwerte pro Woche errechnet und auf den Kurven eingetragen.

Nach den Resultaten unserer Untersuchungen können wir somit sagen, daß auch ein sehr hoher Eisengehalt der Nahrung bei Frühgeburten und vollausgetragenen Säuglingen in den ersten drei Lebensmonaten ohne nennenswerte Auswirkung auf die aktuelle Hämoglobinkonzentration, die Erythrozytenzahl und den Farbeindex ist, und zwar bei allen verwendeten Nahrungsarten, ja sogar bei Zusatz von 20 mg Ferrum glucon. pro kg.

Da aber der bei der Geburt vorhandene Eisenvorrat des Säuglings für eine optimale Hämoglobinsynthese nicht über den dritten Lebensmonat hinaus ausreicht (*Schulman, Smith, Stern*) und da der Eisenbedarf für dieses Alter ungefähr 5 mg pro Tag ist (*Jackson*) (eine Eisenmenge, die in den meisten Säuglingsnahrungen nicht enthalten ist), empfiehlt es sich, spätestens vom dritten Lebensmonat an eine prophylaktische Eisentherapie durchzuführen, so daß die oft auftretende Eisenmangelanämie zwischen dem sechsten und zwölften Lebensmonat verhütet werden kann.

Über den quantitativen Bedarf an Eisen orientiert eine Arbeit von *Schulz* und *Smith*. Radioaktives Ferro-Eisen zu Kuhmilch, Hühnerleber und Eigelb zugesetzt und gesunden Kindern zwischen drei Monaten und fünfzehn Jahren verabreicht, wird zu 10% resorbiert. Kinder mit hypochromen Anämien resorbierten 16% Eisen. Eine Störung der Fe-Resorption besteht nur während der Dauer einer interkurrent auftretenden Diarrhöe. In den ersten sechs Lebensmonaten beträgt der Fe-Bedarf des Säuglings 70 mg Fe total. Während dieser Zeitdauer bei normaler Entwicklung vom 6.-12. Lebensmonat steigt der Bedarf auf 82 mg und sinkt im dritten Lebenshalbjahr auf 55 mg. Gesichert wird die Zufuhr genügender Mengen Ferro-Eisen mit der Nahrung durch ein tägliches Verabreichen von 4-5 mg Fe.

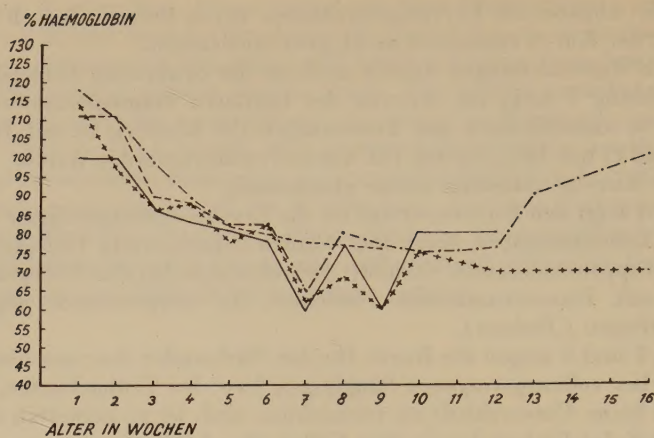


Abb. 1

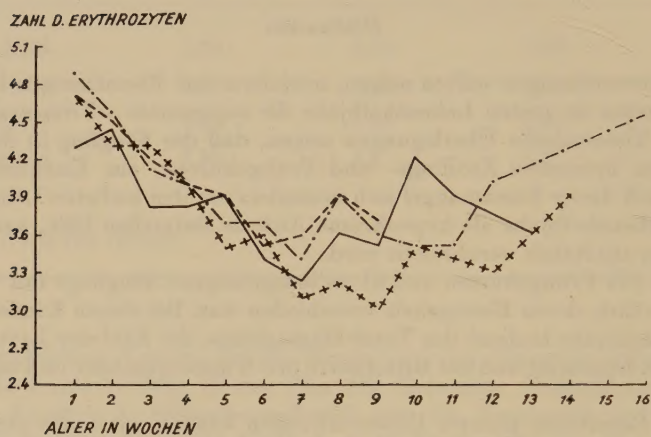


Abb. 2

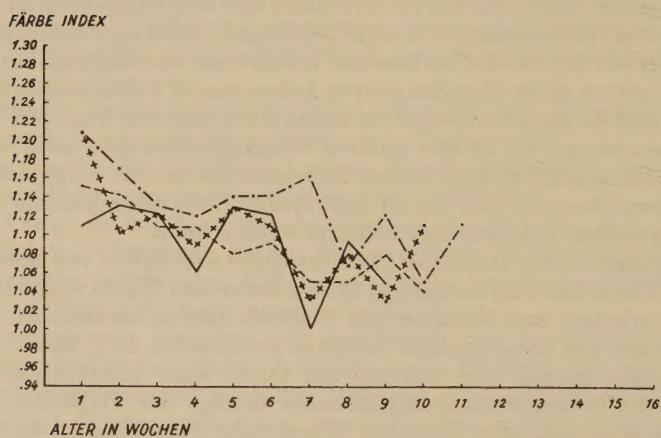


Abb. 5

Blutwerte von am Termin geborenen Säuglingen

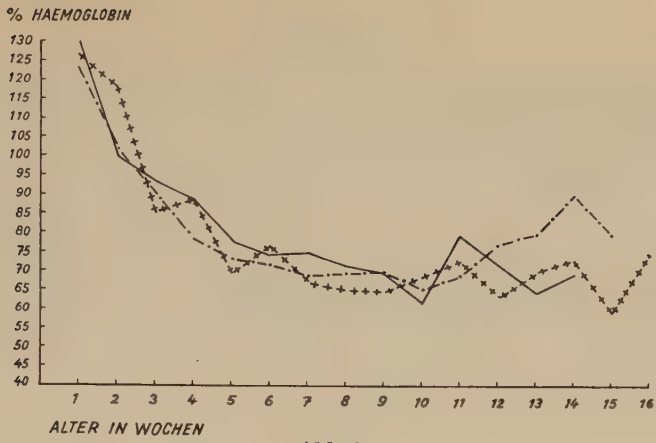


Abb. 3



Abb. 4

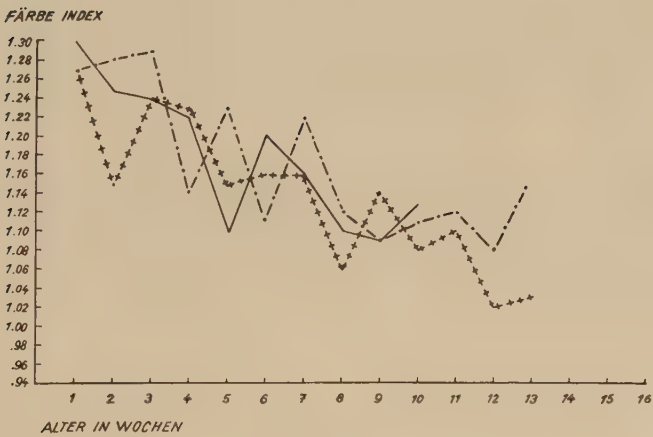


Abb. 6

Blutwerte von Frühgeburten

Zusammenfassung

Untersuchungen, ob eine frühzeitige Eisenzufuhr kurz nach der Geburt eine wesentliche Beeinflussung der Hämoglobinwerte, Erythrozytenzahlen und des Färbeindex bei Frühgeburten und vollausgetragenen Säuglingen hervorrufen kann.

In allen Fällen kam es zur Ausbildung einer Anämie im Verlaufe der ersten drei Lebensmonate. Der tiefste Punkt für die Erythrozytenzahl wurde mit 3,2–3,5 Mill. Erythrozyten/mm³ bei vollausgetragenen Säuglingen, mit 2,9–3,2 Mill. Erythrozyten pro mm³ bei den Frühgeburten zwischen der 6.–9. Lebenswoche erreicht. Zum gleichen Zeitpunkt betrug die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration 60–80% (Sahli) bei den reifen Säuglingen und 60–70% bei den Frühgeburten. Der Färbeindex sank dabei nie unter 1,0 ab. Diese Durchschnittswerte wurden bei allen Säuglingen, unabhängig von der Art ihrer Ernährung und dem jeweiligen Eisengehalt der Nahrung, in praktisch derselben Zeit und in praktisch dem gleichen Ausmaß erreicht.

Aus diesen Resultaten schließen wir, daß eine frühzeitige Eisenzufuhr, kurz nach der Geburt, keinen unmittelbaren Effekt auf die sogenannte *Trimenonanämie* der Säuglinge besitzt.

In Übereinstimmung mit Untersuchungen anderer Autoren ist eine Fe-Zulage aber nützlich, um eine im zweiten Lebenshalbjahr manifest werdende hypochrome Anämie zu verhindern, da der Eisenbedarf des jungen Säuglings mit den üblicherweise verwendeten Säuglingsnahrungen nicht gedeckt wird.

Summary

A study was conducted of the worthwhile influence of an early iron prophylaxis shortly after birth with regard to haemoglobin values, erythrocyte count, and color index, in premature and mature infants.

One hundred and eighty-five premature and mature infants, all less than six months old and almost all under two months of age were under observation for at least six weeks in the Children's Hospital Basel. Their formulas were divided into four groups, whereby the iron content of each formula varied. One of these groups received an additional 20 mg Ferronikum powder per kg. body weight per day.

An anemia was noted in all cases in the course of the first three months of life. Between the 6th and 9th week of life the lowest value for the erythrocyte count was between 3.2–3.5 million/mm³ in the mature infants, and 2.9–3.2 million/mm³ in the premature group. At the same time the average haemoglobin concentration was 60–80% (Sahli) for the mature infants and 60–70% in the premature infants. The color index never sank below one. In all subjects the average values, regardless of the type of formula and its iron concentration, reached the same levels at approximately the same period of time.

From these results we conclude that an early iron prophylaxis shortly after birth has no immediate noticeable effect in preventing the "physiological anemia" during the first three months of life. However, in agreement with other authors, an iron prophylaxis is of value in preventing a hyperchromic anemia in the period from the 6th to the 12th month, which often manifests itself at this time if no additional iron is given with the normal diet.

Bibliographie

- Albers, H.: Eisen bei Mutter und Kind. Verlag Georg Thieme, Leipzig 1941.
- Arthurton, M., O'Brien, D. and Mann, T.: Haemoglobin levels in pre-mature infants. *Arch Dis. Childhood* 29: 38 (1954).
- Berger, H.: Perorale Eisen-Therapie bei Anämien des Kindesalters. *Praxis* 49: 1029–1038 (1953).
- Best, C. H. and Taylor, N. B.: *The Physiological Basis of Medical Practice*, 5th Ed., Williams and Wilkins Co., Baltimore 1950.
- Cartwright, G. E.: Dietary factors concerned in erythropoiesis. *Blood* 2: 111, 256 (1947).
- Gilardi, A. und Miescher, P.: Die Lebensdauer von autologen und homologen Erythrozyten bei Frühgeborenen und älteren Kindern. *Schweiz. med. Wschr.* 87: 44 (1957).
- Hahn, P. F. and Whipple, G. H.: Iron metabolism; its absorption, storage and utilization in experimental animals. *Amer. J. med. Sci.* 191: 24 (1936).
- Heimendinger, H. und Undritz, E.: Ist das tiefe Absinken des Hämoglobinwertes im Kindesalter physiologisch oder Ausdruck eines Eisenmangels? *Schweiz. med. Wschr.* 85, 38/39: 919 (1955).
- Itano, H. A.: Human hemoglobin. *Science* 117: 89 (1956).
- Jackson, R. L.: Editorial. *J. A. M. A.* 160: 976 (1956).
- Jasinski, B.: Die Bedeutung der Eisenresorptionsversuche für die Diagnose und Differentialdiagnose der Eisenmangelanämien, insbesondere für die Erkennung der Eisenmangelzustände ohne Anämie. *Schweiz. med. Wschr.* 79: 291 (1949).
- Jasinski, B.: Resorptionstypen nach peroraler Eisenbelastung mit Ferronikum. *Schweiz. med. Wschr.* 80: 59 (1950).
- Jasinski, B.: Ist die leichte Anämie des Kindes ein physiologischer Zustand? *Ann. Pädiatr.* 177: 129 (1951).
- Josephs, H. W.: Iron metabolism and the hypochromic anemia of infancy. *Medicine* 32: 125 (1953).
- Metabolism and Function of Iron, Report of the 19th Ross Pediatric Research Conference. Oct. 20–21th, 1955.
- Najja, V. A.: The metabolism of bilirubin. *Pediatrics* 10: 1 (1952).
- Niccum, W. L., Jackson, R. L. and Stearns, G.: Use of ferric and ferrous iron in the prevention of hypochromic anemia in infants. *Amer. J. Dis. Child.* 86: 553 (1953).
- Rothlin, E. und Undritz, E.: Beitrag zur Kenntnis der Materialwirkung des Eisens auf die Hämoglobin-Bildung. *Moderne Probleme der Pädiatrie*, Vol. 1 (1954).
- Salomonsen, L.: Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Aus *Fanconi und Wallgren: Lehrbuch der Pädiatrie*. 3. Aufl. Benno Schwabe, Basel 1954, s. 315.
- Schulman, I., Smith, C. H. and Stern, G. S.: Studies on the anemia of prematurity. *Amer. J. Dis. Child.* 88: 567 (1954).
- Schulz, J. and Smith, N. J.: A quantitative study of the absorption of food iron in infants and children. *Amer. J. Dis. Child.* 95: 109–119 (1958).
- Stephenson, R.: Hypochromic anemia of infants. *Amer. J. Dis. Child.* 55: 1141 (1938).
- Sturgeon, P.: Studies of Iron Requirements in Infants and Children. *Pediatrics* 17: 3 (1956).
- Sturgeon, P.: Studies of Iron Requirements in Infants and Children. I. Normal values for serum iron, copper and free erythrocyte protoporphyrin. *Pediatrics* 13: 107 (1954).
- Tuttle, A. H. and Etteldorf, J. N.: Molybdenized ferrous sulfate (mole iron) in the treatment of the anemia of premature infants. *J. Pediat.* 41: 170 (1952).
- Usher, S. J., MacDermot, P. N. and Lozinski, E.: Prophylaxis of simple anemia in infancy with iron and copper. *Amer. J. Dis. Child.* 49: 642 (1935).
- Watson, R. J.: The hereditary anemias. *Bull. New York Acad. Med.* 30: 106 (1956).

Curriculum vitae

Ich, John Cohn, wurde am 11. Februar 1930 in Bochum, Deutschland, geboren.

Im Herbst 1945 trat ich in das Gymnasium (Stuyvesant High School, New York) ein, und im Frühling 1948 bestand ich an dieser Schule die Matura. Im Herbst 1948 begann ich meine Studien in Biologie am Brooklyn College, Brooklyn, New York, und schloß sie im Jahre 1952 mit dem *Bachelor-of-Arts*-Diplom ab.

Im Frühling 1955 bestand ich das zweite propädeutische Examen der Medizinischen Fakultät der Universität Basel und setzte meine Studien an derselben Universität fort. Ich werde im Herbst 1958 meine Studien abschließen.

